Aus der Medizinischen Klinik der Universität Basel
Direktor Prof. Dr. R. Staehelin †

Die erythropoetische Funktion des Bilirubins insbesondere beim Icterus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Wilhelm Krumholz

aus Wien

BASEL 1945
BUCHDRUCKEREI EMIL STEFFAN

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Basel
Direktor Prof. Dr. R. Staehelin †

Die erythropoetische Funktion des Bilirubins insbesondere beim Icterus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Wilhelm Krumholz

aus Wien

BASEL 1945
BUCHDRUCKEREI EMIL STEFFAN

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
auf Antrag von Herrn Professor Dr. R. Massini

Tag der Promotion: 31. März 1944

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

gewidmet!

I. Einleitung.

Die Zahlenkonstanz der Zellen des physiologischen Blutbildes ist ein Problem, über dessen Teilproblem der Erythrozytenkonstanz bereits ein wenig Klarheit geschaffen worden ist.

Wir wissen, dass die Zahl der Erythrozyten beim Menschen während des ganzen Lebens durch ständigen Zerfall und ständige Neubildung annähernd konstant erhalten wird. Die zu Grunde gehenden Erythrozyten werden so genau und rechtzeitig durch neue ersetzt, dass beim gesunden Menschen die Erythrozytenzahl pro mm^3 nur innerhalb der Fehlergrenzen der Messmethode schwankt und zwar geht dieser Vorgang des Ab- und Aufbaus nicht periodisch vor sich, sondern die Konstanz der Erythrozytenzahl bleibt trotz dauernden Zerfalls gleichmässig erhalten.

Dieser, von *Eppinger* [7] [8]) als „Blutmauserung" bezeichnete Vorgang, bewirkt, dass die Zahl der Erythrozyten pro mm^3 konstant einen Mittelwert von 5,4 Millionen bei Männern (mit Schwankungen zwischen 4,6 - 6,2 Millionen) und von 4,8 Millionen bei Frauen (mit Schwankungen zwischen 4,0 - 5,6 Millionen) beibehält.
Eppinger drückt diesen Vorgang der Blutmauserung, der die Isocytie erhält, in einer Formel aus: E = P - D, wobei E die Zahl der Erythrozyten pro mm^3, P die Produktion (Zahl der gebildeten Erythrozyten) und D die Destruktion (Zahl der zerstörten Erythrozyten) darstellt. Das rote Blutbild ist demnach das Spiegelbild der Funktion der blutbildenden und der blutzerstörenden Organe oder zumindest „das Resultat, ein Symptom des verschiedenartigen Zusammenwirkens von zentraler und peripherer Degeneration (Abbau und Vernichtung) und von zentraler Regeneration (Aufbau und Neubildung) der Erythrozyten" *(Schilling[33])*. Schilling veranschaulicht dies durch das biologische Vergleichsbild einer Stadtbevölkerung: Die Bevölkerung erscheint uns auch als ziemlich konstante Grösse, obwohl sie einerseits dauernd durch Tod und Abwanderung (entsprechend der Destruktion der Erythrozyten) abnimmt, anderseits durch Geburten und Zuwanderung (entsprechend der Produktion der Erythrozyten) ergänzt

wird. Vermehrung kann durch vermehrten Zuwachs, Geburten oder vermehrte Zuwanderung, eine Verminderung durch direkten Mehrverbrauch (Seuchen, Abwanderung, Krieg) oder durch sinkende Geburtenziffer erfolgen. Dieser biologische Vergleich ist - selbstverständlich cum grano salis - anschaulicher, als die rein mathematische Erfassung des Problems der Erythrozytenzahlen-Konstanz.

Die Tatsache, dass nun bei Störungen dieser Konstanz durch äussere Einflüsse immer wieder der normale Wert angestrebt wird, beweist das Vorhandensein eines übergeordneten Regulationsmechanismus.

Welcher Art ist nun dieser Mechanismus?

II. Die Regulation der Erythrozytenzahl.

Als Normalreiz des Gleichgewichtes wird der Sauerstoffgehalt des Blutes, der sich am Knochenmark auswirkt (zentrale Steuerung), angesehen. „Unter physiologischen Verhältnissen ist es besonders der Sauerstoff des Organismus, welcher das Tempo der Erythrozytenproduktion regelt" sagt *Bürker*[3]. Dieser adäquate funktionelle Reiz für das erythropoetische System ist am deutlichsten bei Abnahme des Sauerstoffdruckes zu sehen, wie im Höhenklima oder in der pneumatischen Kammer bei künstlichem Unterdruck. Bei diesem scheinbar ganz einfachen Vorgang wirken aber schon zahlreiche Ursachen zusammen, da die einzelnen Teile dieses grossen Regulierungssystem ineinandergreifen und zusammenspielen.

Die Blutentziehung wirkt auch als starker erythropoetischer Reiz auf das Knochenmark. Der Beweis, dass es sich um die blosse Entziehung als Reiz handelt und nicht etwa um den Sauerstoffmangel, wird dadurch erbracht, dass es genügt, Blut, ohne dass es mit Luft in Berührung kommt, zu aspirieren und sofort wieder zu reinjizieren. (Versuche von *Heilmeyer* und *Harms*[14]). Es handelt sich hiebei nach *Heilmeyer* wahrscheinlich um Füllungsschwankungen im Gefässystem als reizauslösende Komponente.

Zentral-nervöse Einflüsse auf die Erythrozytenzahl stehen nach Versuchen verschiedener Autoren fest. Durch Parabioseversuche konnte auch nachgewiesen werden, dass der nervöse Reiz nicht direkt, sondern durch einen humoralen, erythropoetischen Wirkstoff auf das Knochenmark wirkt.

Von endokrinen Einflüssen ist bloss der Einfluss der Thyreoidea ziemlich sicher. Aus vielen Versuchen geht aber hervor, dass sowohl für die normale Tätigkeit, als auchfür erhöhte Beanspruchung des erythropoetischen Organs das normalgeregelte Zusammenspiel der endokrinen Drüsen sehr wesentlich ist.

Körpereigene Wirkstoffe, wie Cholin und Acetylcholin, haben nach neuesten Forschungen auch Einfluss auf die Erythropoese. Unter diesen „Hormonen" im weiteren Sinne, befinden sich auch Wirkstoffe der Leber und der Milz, welche antagonistich wirken sollen.

Nahrungseinflüsse haben steuernde Wirkung. (Leber, Milz, Fleisch, Vollblut, Eiweiss, Aminosäuren, Obst, Kasein, Hirn, Gelatine, Mineralstoffe wie Eisen, Kupfer etc.)

Vitamine bewirken nach *Seyderhelm* und *Grebe*[35]) bloss eine gesteigerte Ausschüttung von Erythrocyten. *Heilmeyer* nimmt aber an, „dass ihre dauernde Einwirkung auf das Knochenmark ein physiologisches Stimulans für die gesamte Knochenmarkstätigkeit darstellt".[14]) Strahlenwirkungen (Höhensonne, Röntgen, Radium) zeigen einen steigenden Einfluss mit zunehmender Strahlungsenergie, also mit abnehmender Wellenlänge.

Erythrozytenabbauprodukte geben - nach dem allgemeinen biologischen Gesetz, wonach ein zerfallendes Gewebe Neubildungsvorgänge auslöst - einen starken erythropoetischen Reiz ab.

Wie diese kurze Zusammenstellung zeigt, ist eine grosse Reaktionsbereitschaft des Knochenmarkes gegenüber einer Fülle äusserer und innerer Veränderungen des Gesamtorganismus vorhanden. Es ist nun zu untersuchen, ob nicht manche dieser anscheinend verschiedenartigen Reize auf einen Nenner, das heisst, auf ein gemeinsames, wirksames Prinzip gebracht werden können.

Die Tatsache, dass die Erythrozyten einerseits im Knochenmark gebildet, anderseits fern in Leber und Milz vernichtet werden, so dass sich der Gedanke einer Regulierung zwischen Bildungs- und Vernichtungsort aufdrängt, ferner die Parabioseversuche und vieles andere, weisen auf das Vorhandensein von erythropoetischen Hormonen, sogenannten Haemopoetinen hin.

III. Resultate der Haemopoetineforschung.

1906 fanden *Carnot* und *Deflandre (Bürker,* [3]*)* 20 Stunden nach Blutentziehung thermolabile Stoffe „Haemopoietine", die als Antagonisten der Haemolysine wirkten. 1921 fand *Eddy* [6]) ein Inkret der Milz, welches die Erythrozyten-resistenz vermindert und stimulierend auf die Erythropoese im Knochenmark wirkt. *Leake* [19]) untersuchte die Wirkung von Milz und Knochenmarkextrakten auf die Erythropoese und führte vorerst die Vermehrung der Erythrozyten nach Milzextrakt-Injektionen auf eine Erhöhung der Widerstandsfähigkeit derselben, diejenige nach Knochenmarkextrakten auf eine unmittelbare Reizwirkung zurück. Weiters beschrieb er dann, zusammen mit anderen Autoren, die Eigenschaften eines supponierten „erythropoetischen Hormons" dessen Rolle bei der Anregung der Erythropoese unsicher sei. [20]) *Verzár* und *Kokas* (1924) sowie *Kokas* (1926) fanden Milz- und Knochenmarkextrakte wirksam.

Zih [47]) vermutete, in Fortsetzung dieser Untersuchungen bei seinen Versuchen, dass die Bildung der wirksamen Substanz des Carnot-serums in der Milz zustande komme und machte die Beobachtung, dass kleine Mengen des Carnot-serums eine Haemopoese, grosse Mengen dagegen eine Verminderung der Erythrozytenzahl hervorrufen. Ferner stellte er auch fest, dass noch ausschlaggebender für die Art der Reaktion des haemopoetischen Apparates die jeweilige Blutkörperchenzahl des Tieres ist, dem man das Serum injiziert.

Tiere mit niedriger Blutkörperchenzahl zeigten immer Haemopoese, solche mit hoher Zahl fast immer eine Abnahme. Er stellte dann dasselbe auch bei anaemischen und normalen Menschen fest. [62]) Später zeigte er, dass das Carnot-serum auch bei Milzexstirpierten Tieren entsteht und zog daraus den Schluss, dass die wirksame Substanz nicht allein von der Milz herrühren könne, dass die Wirkung vielmehr dem, nach Aderlass im Blutplasma erscheinenden Haemoglobin, beziehungsweise seinen Abbauprodukten zuzuschreiben sei. [49]) Auch *Hooper* stellte fest, dass die Milzexstirpation ohne sicheren Einfluss auf die erythropoetische Wirkung des intravenoes, intraperitonaeal oder per os gegebenen Haemoglobins sei. [16])

Auf Grund von Untersuchungen über die haemopoetische Wirkung verschiedener Organe kam *Zih* zum Schluss, dass alle haemopoetisch wirksamen Organe zum Retikulo-endothelialen System gehörten und dass also in den Extrakten Haemoglobinzerfallsprodukte enthalten sein könnten. [61]) Sera künstlich anaemisierter Tiere wirkten auch nur dann haemopoetisch, wenn sie Haemoglobin enthielten. [50])

Alle diese Versuche machten es also wahrscheinlich, dass die von *Carnot* und anderen beschriebenen Haemopoetine nichts anderes als Erythrozytenabbauprodukte seien und liessen vor allem an das Haemoglobin denken. Bei *Zih's* Versuchen an Ratten wirkten 5-10 mg Haemoglobin als Reiz zur Erythropoese. Grosse Mengen (150-300mg) verursachten umgekehrt Verminderung der Erythrozytenzahl [41]). *Verzár* und *Zih* stellten bei der Untersuchung der erythropoetischen Wirkung der verschiedenen Haemoglobinderivate [36]) fest, dass bei Kaninchen die erythropoetische Wirkung des Haemoglobins bei 0.5 - 25 mg liegt.

Whipple und *Robscheit* [44]) hatten darauf hingewiesen, dass die erythropoetische Wirkung des Haemoglobins auf dem Pyrollring beruhen müsse und *Zih* [53 56]) fand bei Chlorophyll-Verfütterung ähnliche Resultate wie bei Haemoglobin-Verfütterung. Kleine Mengen Chlorophyll (10 - 20 mg) per os regten die Erythropoese an, grössere Mengen verminderten die Erythrozytenzahl. [53 56]) Vitaminwirkung war ausgeschlossen. Da viel mehr Haemoglobin gebildet wurde, als dem Chlorophyll entsprach, nahm er eine Reizwirkung an und zwar durch ein, dem Bilirubin ähnliches Zerfallsprodukt des Chlorophylls. Bei der grossen Aehnlichkeit der Strukturformeln von Haemoglobin und Chlorophyll — beide besitzen 4 Pyrollringe — ist auch die fast gleiche erythropoetische Wirkung verständlich.

Bürgi hatte schon in seinen Untersuchungen über die biologischen Eigenschaften des Chlorophylls vermutet, dass das Chlorophyll im Körper zu Haemoglobin umgewandelt und so zum Blutbildner werde. Seit *Willstätter* weiss man, dass die gemeinsame Grundlage beider Substanzen das Aethioporphyrin ist.

Weitere Versuche von *Verzár* und *Zih* zeigten dann, dass nicht nur dem Haemoglobin, sondern auch seinen Abbauprodukten eine erythropoetische Wirkung zuzuschreiben sei. *Verzár* [38]) schrieb deshalb 1929 nach Versuchen von *Verzár* und *Zih* 1928 [41 42]) dem Bilirubin, das aus dem Haemoglobin ensteht, diese haemopoetische Wirkung zu. Mit kleinen Dosen erhält man Erythropoese, mit grossen Dosen hingegen eine Hemmung der Blutbildung.

Aber auch die Injektion der täglich zerstörten Blutmenge, sowohl in Form von Vollerythrozyten als auch mit deren Stromata allein, nicht aber mit deren Haemoglobin, zeigte sich gleich wirksam zur Erzielung einer Steigerung der Erythropoese *(Schilling)* [32]), so dass *Denecke* [5]) feststellte: „Welche von den Bestandteilen des Erythrozytenkörpers die Haemopoetine liefern, wissen wir nicht. Wir wissen nur, dass zwischen Zerfall und Neubildung nicht nur bei grossen experimentellen oder pathologischen Schwankungen eine unmittelbare Beziehung besteht, sondern auch im täglichen Geschehen."

Verzár und *Zih* kamen 1928 ferner zu dem Schluss — da in den hämopoetisch wirksamen Milz-, Knochenmark- und Leberextrakten, sowie im anämischen Kaninchenserum kein Bilirubin nachweisbar ist — dass nicht das Bilirubin selbst, sondern ein, die Gallenfarbstoff-Reaktion nicht mehr gebendes Produkt desselben die hämopoetisch wirksame Substanz darstellt [42]). *Verzár* und *H. Fischer* haben (1932) diese Frage weiter analysiert.

IV. Das Bilirubin als Haemopoetin.

Nach den vorangehend besprochenen Untersuchungen wirken Haemoglobin und seine Abkömmlinge: Bilirubin, Biliverdin, Hemibilirubin erythropoetisch. Die Porphyrine gaben negative Resultate, so dass *Verzár* das Bilirubin als konstanten erythropoetischen Reiz bezeichnete. *Zih* konnte sowohl im Tierversuch als auch am anaemischen Menschen durch wiederholte Gaben von Bilirubin eine anhaltende Steigerung der Erythrozytenzahl erreichen. Aehnliche Resultate hatten *Patek* und *Minot* [58]) sowie *Fellinger* [59]) und insbesondere hat *Bomford* [56] mit der Methode von *Whipple* [57] bestätigt, dass Bilirubin die Regeneration der durch Blutung verlorenen Erythrozyten sehr fördert.

Nach *Manns* Leberexstirpationsversuchen [22] [23]) entsteht Bilirubin beständig auch extrahepatisch, im gesamten Retikuloendothelialen System, nach *Manns* Vermutungen [24]) vielleicht auch in den Kapillaren.

Nach *Nägeli* [28]) werden unbrauchbar gewordene Blutelemente in Milz, Leber und Knochenmark, mitunter auch in den Lymphdrüsen abgebaut und zerstört, wobei sie wahrscheinlich vor allem in der

Milz nur angedaut und dann in der Leber erst vernichtet werden. Hier erfolgt dann auch die Umwandlung in Gallenfarbstoff, so dass auf diese Weise die Bezichungen zwischen der Intensität des Blutzerfalls und der Gallenbildung zu verstehen sind.

Die Substanzen des Gallenfarbstoffwechsels im Organismus, die als physiologische Reizstoffe der Blutkörperchenbildung angesehen werden können, sind:

1. Das Bilirubin aus dem Haemoglobin der zerfallenden Erythrozyten und dem bei Muskelarbeit abgebauten Muskelhaemoglobin.

2. Die Gallenfarbstoffe, die aus dem Haemoglobin der Nahrung entstehen.

3. Die Gallenfarbstoffe, die aus dem Darmtrakt rückresorbiert werden.

Bei Beeinflussung einer dieser Quellen in irgendeiner Richtung tritt eine Veränderung der Erythrozytenzahl auf.

Diese Versuche liessen vermuten, dass die schon lange erkannte und experimentell oft bewiesene gesteigerte Erythropoese im Hochgebirge auch über das Bilirubin zustande komme.

Verzár, Arvay, Péter und *Scholderer* untersuchten deshalb den Bilirubinstoffwechsel im Hochgebirge [40]) und stellten mit dem Einsetzen der Erythropoese eine deutliche Erhöhung des Bilirubingehaltes im Serum fest. Sie vermuteten, dass die auf O_2- Mangel bzw. Bedarf eintretende Milzkontraktion wenig resistente Erythrozyten in den Kreislauf wirft, welche der Haemolyse anheimfallen und so das Zerfallsprodukt des Haemoglobins, das Bilirubin, liefern, welches seinerseits wiederum als Reiz der Blutbildung die folgende Erythropoese bewirkt.

Als Stütze für diese Hypothese haben in weiteren Versuchen *Ludany* und *Vezár* [21]) durch Adrenalin oder durch künstlich erzeugte Asphyxie eine Milzkontraktion erzielt und zeigten, dass auch diese zu Bilirubinerhöhung im Serum führt.

Nach Aufhören der Luftverdünnung muss ein Teil der Erythrozyten wieder zu Grunde gehen, da man schon kurze Zeit danach wieder normale Werte findet. *G. Giannini* [12]) suchte deshalb nach Abbauprodukten des Haemoglobins, speziell nach Bilirubin im Blut von Tieren, die unter Luftverdünnung gewesen waren und fand auch 24 Stunden nachher eine Bilirubinaemie. Die Bilirubinbildung ging parallel mit der Abnahme an roten Blutkörperchen und Haemoglobin.

Auch der vermehrte Blutzerfall durch Muskelarbeit kann für eine Erythropoese verantwortlich werden, indem das durch physiologischen Verbrauch abgebaute Muskelhaemoglobin als eine Quelle des Gallenfarbstoffes in Betracht kommt. [46])

Die therapeutische Anwendung von intramuskulären Eigen- und Fremdblutinjektionen zur Anregung einer Erythropoese ist auch nichts anderes als die Nutzbarmachung dieser Reizwirkung des Haemoglobins, beziehunsgsweise seiner im Gewebe entstehenden Abbauprodukte, vor allem also des Bilrubinkomplexes.

Nach neueren Versuchen über die Wirkung des haemolysierten Blutes auf die Regeneration kommt *Zih* zu folgendem Resultat [60]).

Die günstige oder ungünstige Wirkung von reinjiziertem, haemolisierten Blut hängt von der Menge des gegebenen Blutes ab. Es dient erstens der Substitution und bildet zweitens durch die aus ihm entstehenden Gallenfarbstoffe die Reizsubstanzen, welche aber in übermässiger Menge auch lähmende Wirkung hervorrufen können.

Auf Grund dessen, dass das Bilirubin einen Gallenbestandteil darstellt, beziehungsweise, dass die Galle in hohem Masse Abbauprodukte der Erythrozyten enthält, wurde auch die Wirkung der verschiedenen Gallenbestandteile untersucht.

Seyderhelm und *Tammann* [36]) fanden 1927 bei Hunden durch Anlegen einer Gallenfistel eine regelmässig auftretende, nur bis zu einem gewissen Grade fortschreitende Anaemie, die durch Gallenzufuhr wieder reparabel war und deshalb einen Regulationsmechanismus vermuten liess. Bei Fütterungsversuchen mit einzelnen Gallenbestandteilen erwiesen sich neben bestrahltem Ergosterin nur die Gallensäuren als wirksam. Es konnte gezeigt werden, dass physiologisch hochwirksame Teile des Abbaus der Erythrozyten mit der Galle in den Darm sezerniert werden, deren Rückresorption die Aufbautätigkeit des Knochenmarkes auf direktem oder indirektem Wege beherrscht.

Zih [58]) konnte 1936 ebenfalls bei Gallenblasenfistelanaemie dieselbe Wirkung der Gallensäuren beobachten, fand aber bei richtiger Dosierung auch das Bilirubin wirksam. Milz- und Leberverfütterung wirkten im selben Sinne, [57])

Von japanischen Autoren fanden *Oyamada* und *Yamaguchi* keinen Einfluss des Bilirubins auf die Blutbildung, [29]). *Miki* fand auch die verschiedenen Gallensäuren unwirksam, [27]) während umgekehrt *Uno* [37]) zu einer Bestätigung der erythropoetischen Wirkung des Bilirubins kam. Bei Vergliech der verschiedenen Gallenbestand-

teile fand er allerdings das Bilirubin am schwächsten wirksam. Er machte aber die interessante Feststellung, dass bei wiederholten Injektionen von Bilirubin die Erythrozytenzahl stets zunahm, bei Gallensäuren dagegen nach anfänglicher Zunahme auffallend abfiel und zog daraus den Schluss, dass das Bilirubin direkt auf das Knochenmark wirke.

Diese zweite Rolle ist nach der Ansicht *Zihs* die wichtigere, weil die Substanzen für die Blutkörperchenbildung dem normalen Organismus immer mehr zur Verfügung stehen und sogar das hungernde Tier nach Blutverlusten oder nach Bilirubininjektionen neue Blutkörperchen bilden kann.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Erklärung *Eppingers* über die Pathogenese der Polyzythaemie [8]): Der Abbau der Erythrozyten hält mit der Produktion nicht gleichen Schritt. In dem Missverhältnis zwischen Produktion und Zerstörung des Haemoglobins sieht er eine wesentliche Ursache der übermässigen Erythrozyten-ansammlung in der Blutbahn. Die Tätigkeit von Milz und Leber auf der einen und jener des Knochenmarks auf der anderen Seite müssen unter normalen Bedingungen in irgendeiner Beziehung stehen, sonst würde dauernd die Gefahr einer Störung vorliegen. Bei der Polyzythaemie sollen nun diese Substanzen fehlen, welche Neubildung und Verbrauch regeln, es wäre jedoch auch möglich, dass jene Hormone, welche die Neubildung im Knochenmark anregen, im Ueberschuss vorhanden sind.

Dies lässt wieder an eine Bilirubinwirkung denken, wobei *Eppinger* allerdings an eine — in Parallele zur mangelnden Produktion bei Perniciosa — hier vermehrte Absonderung des Castle'schen Prinzipes denkt.

V. Die erythropoetische Wirkung des Bilirubins bei Icterus.

Auf Grund der Befunde von *Verzár* und *Zih,* dass Bilirubin in kleinen Mengen eine erythropoetische Wirkung und in grösseren umgekehrt eine hemmende Wirkung auf die Blutbildung hat, liegt der Gedanke nahe, zu untersuchen, was die Vermehrung des Serumbi-

lirubins bei Icterus tür eine Wirkung hat. Allerdings ist zu bedenken, dass dabei — insbesondere wenn der Icterus durch einen Verschluss der Gallenwege zustande kommt — auch andere Gallenbestandteile angehäuft werden, deren Wirkung a priori nicht geklärt ist.

Zih [58]) fand bei Hunden mit künstlicher Gallenstauung durch 2 - 3 Stunden andauernde Unterbindung des Ductus choledochus eine Erythropoese. Bei 24 - 96 Stunden andauernder Unterbindung hingegen eine Verminderung der Erythrozyten.

Vischer [43]) ermittelte in seinen Versuchen an Kaninchen die Serumbilirubinwerte, die zu einer Erythropoese führten und andrerseits den Grenzwert, von dem ab das Gegenteil, eine Erythropenie eintrat. Uebereinstimmend mit *Zih* fand er bei 3 - stündiger Ligatur des Ductus choledochus die Grenze, wo je nach dem Reaktionsvermögen des Tieres eine erythropoetische oder eine erythropenische Wirkung eintrat.

Der erythropoetische Bereich lag zwischen 0,1 und 0,2 mg% Bilirubin, der erythropenische über 0,2 mg%.

Uebereinstimmend mit den Erfahrungen mit Bilirubingaben haben also geringere Bilirubinkonzentrationen erythropoetische, grössere wie sie bereits nach 3 Stunden auftreten können, jedenfalls aber nach 24 - 96 Stunden, haben eine hemmende Wirkung auf die Blutbildung. In diesem Zusammenhang seien auch die Beobachtungen *Bonomes* [1]) erwähnt, der bei Tieren mit künstlich erzeugtem Retentionsicterus eine deutliche Reaktion des Knochenmarks, speziell der Erythroblasten feststellte.

Beim Menschen haben *Czonizer* und *Molnár* [4]) bei einem Anaemia pernciosa - Kranken, der accidentell an Icterus catharrhalis erkrankte, einen Anstieg der Erythrozyten beobachtet. Nach dem Abklingen des Icterus trat wieder eine Verminderung der Erythrozytenzahl ein.

Auf Grund der Befunde von *Verzár* und *Zih* nahmen sie an, dass das aus den Gallenwegen ins Blutgelangte Bilirubin erythropoetisch gewirkt hatte. Da bei Icterus im Laufe der Krankheit eher Faktoren mitspielen, welche die Erythropoese hemmen, (wie Störungen des Allgemeinbefindens, ungenügende Nahrungsaufnahme etc) müsste eine nachweisbare Erhöhung der Erythrozytenzahl um so mehr ins Gewicht fallen. Sie untersuchten deshalb Icterus - Patienten und fanden, dass im allgemeinen die Steigerung des Blutbilirubinwertes mit einer Vermehrung der Erythrozyten einherging. Ihre graphischen

Darstellungen machen den Eindruck, dass die Schwankungen der Erythrozytenzahlen denen des Blutbilirubins etwa nach 1 - 2 Tagen folgen. In der Rekonvaleszenz trat immer eine Verminderung der Erythrozyten ein.

Des weiteren hat *Schernhardt* [31]) an Icterus - Patienten ausnahmslos nachweisen können, dass die Aenderung der Blutbilirubinkonzentration von einer Aenderung der Erythrozytenzahl begleitet wird und dass sich eine Steigerung der Erythropoese beim Menschen bis zu einer Bilirubin - konzentration von 4 mg% nachweisen lässt. Ueber 4 mg% Serumbilirubin macht sich auch beim Menschen die erythropenische Wirkung geltend. Die erythropoetisch wirksame Konzentration beträgt beim Menschen also 2 -3 mg%.

VI. Diskussion.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass durch die verschiedenen erwähnten Tierexperimentellen Arbeiten und ebenso durch Erfahrungen am Menschen es wahrscheinlich wird, dass viele bis jetzt bekannte erythropoetische Reize auf das Knochenmark durch das Bilirubin, beziehungsweise dessen Abbauprodukte zustande kommen.

Fälle in welchen eine Erythropoese beobachtet ist und an eine Wirkung des Bilirubins, beziehungsweise von dessen Abbauprodukten, gedacht werden muss, sind die folgenden:

1. Haemoglobin, Haematin, Haemin, Lack- und Zitratblut bilden im Organismus Bilirubin.
2. Haemolytische Gifte bewirken durch die Haemolyse vermehrte Bilirubinbildung.
3. Organextrakte aus Milz und Knochenmark wirken vermöge ihres Gehaltes an Blutfarbstoffderivaten.
4. Carnotserum wirkt durch das im haemolytischen Serum vorhandene Haemogloin bezw. dessen Abbauprodukte.
5. Chlorophyllverfütterung wirkt wegen der chemischen Verwandschaft.
6. Serumbilirubinerhöhung bei Icterischen.

7. Asphyxie erzeugt Milz - Kontraktion, wodurch weniger resistente Erythrozyten in die Blutbahn gelangen, der Haemolyse anheimfallen und so eine erhöhte Serumbilirubinkonzentration erzeugen.
8. Verdünnte Luft in pneumatischer Kammer und im Hochgebirge erzeugt ebenfalls durch eine Milzkontraktion erhöhte Serumbilirubinkonzentration.
9. Muskelarbeit führt zu vermehrtem Muskelhaemoglobinabbau, der evtl. ebenfalls Bilirubin erzeugt.

VII. Eigene Untersuchungen.

Zur Untersuchung der Wirkung des Bilirubins beim Menschen scheint es von Bedeutung zu sein, nicht nur die Aenderung der Erythrozytenzahl, sondern auch die der Reticulozyten zu untersuchen. Wir wisseu *(S. Heilmeyer)* [14 35]) dass die Blutneubildung mit Zunahme von Reticulozyten verbunden ist, woraus auf eine vermehrte Knochenmarkfunktion geschlossen werden knnn.

Ich habe deshalb einen Selbstversuch mit Bilirubininjektion und ferner Untersuchungen an icterischen Patienten durchgeführt und neben der Erythrozytenzahl auch die Reticulozyten, das Haemoglobin, sowie das Serumbilirubin bestimmt.

A) Selbstversuch.

Seyderhelm und *Grebe* [35]) gaben an, dass schon die Injektion von mehr als 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung eine deutliche Reticulozytenerhöhung bedinge. In fünf Vorversuchen (3 Selbstversuche, 2 Versuchsperonen) mit 10 cm^3 intravenös injizierter physiologischer NaCl-Lösung war keine Reaktion der Erythrozyten- und Reticulozytenwerte bemerkbar.

In einem Selbstversuch injizierte ich mir 25 mg Bilirubin, in 10 cm^3 5 %igem Natriumcarbonat gelöst, intravenös.

	Erythrozyten pro mm³	Haemoglobin in %	F. I.	Reticulozyten in ‰
Vor dem Versuch:	5,548.000	100	0,9	4
24 Stunden später:	5,412.000	98	0,9	11
Injektion von 25 mg Bilirubin:				
Nach 1 Stunde:				10
Nach 2 Stunden:				9
Nach 24 Stunden:	5,844,000	90	0,77	7
Nach 48 Stunden:	5,130,000	103	1,0	12

Da kein Bilirubin mehr erhältlich ist, konnten die Versuche nicht fortgesetzt werden. Aus diesem einen Versuch ergibt sich 24 Stunden nach der Injektion ein Ansteigen der Erythrozytenzahl 400.000 pro mm³, d. h. etwa 8%. Eine Zunahme der Reticulozyten wurde nicht beobachtet.

B) Untersuchungen an Icterischen.

Bei 14 Icteruspatienten wurden in dreitägigen Abständen Erythrozytenzahl, Blutbild und auch die Reticulozytenzahl ermittelt.

Die Reticulozyten wurden mit Brillantkresylblau gefärbt und jeweils auf 1000 Erythrozyten ausgezählt.

Fälle.

Fall 1

E. R. (Hepatitis epidemica)

Datum	Erythr.	Haemo. in %	F. I.	Retic. in ‰	Bilirubin
19. XI.					6,54 mg%
21. XI.	5,365,000	105	0,98	4	
23. XI.	5,216.000	105	1,01	3	
26. XI.	5,332.000	104	1,02	3	
30. XI.	4,941.000	105	1,07	2	7,95 mg%

Fall 2

L. M. (Icterus bei Cholelithiasis)

Datum	Erythr.	Haemo. in %	F. I.	Retic. in ‰	Bilirubin
8. V.					7,35 mg%
9. V.	3,540.000	80	1,14	24	
18. V.	3,680.000	75	1,04	11	3,0 mg%
20. V.	2,500.000	65	1,30	13	
26. V.					1,11 mg%

Fall 3

J. G. (Stauungssicterus)

23. III.					5,15 mg%
9. IV.	4,680.000	96	1,02	8	
11. IV.	4,104.000	90	1,09	4	
14. IV.	3,836.000	90	1,21	3	

Fall 4

P. N. (Recidivierender Icterus gravis)

5. IX.					14 mg%
8. X.	4,456.000	93	1,04	7	
11. X.	3,720.000	98	1,32	16	
14. X.	2,864.000	100	1,31	18	

Fall 5

W. A. (Subicterus bei Vergiftung mit Ortho-trikresylphosphat)

26. VIII.	4,908.000	100	1,02	9	1,16 mg%
29. VIII.	4,932.000	100	1,02	11	

In allen 5 Fällen nimmt die Erythrozytenzahl ab. Dem entspricht, dass das Serumbilirubin so stark vermehrt ist, dass es bereits eine hemmende Wirkung auf die Neubildung ausübt. Das Ansteigen des Färbeindex in Fall 1 - 4 deutet darauf hin, dass die nachgeschobenen Elemente Makrozyten sind, wie sie bei Leberleiden auftreten. Fall 2 und 4 zeigten eine Reticulocytose.

Fall 6

E. G. (Hepatitis epidemica

Datum	Erythr.	Haemo. in %	F. I.	Retic. in ‰	Bilirubin
11. XII.					6,6 mg%
14. XII.	4,168.000	85	1,02	5	
17. XII.	4,192.000	87	1,04	7	
21. XII.	4,232.000	86	1,02	7	
28. XII.	4,024.000	82	1,02	5	
31. XII.	4,104.000	84	1,02	6	
4. I.	4,065.000	83	1,01	9	
7. I.	4,000.000	87	1,08	6	
9. I.					0,57 mg%

Fall 7

M. R. (Hepatitis epidemica)

20. XI.					5,76 mg%
23. XI.	4,568.000	98	1,08	11	
26. XI.	4,352.000	95	1,09	8	
30. XI.	4,184.000	88	1,05	11	
7. XII.	4,328.000	92	1,07	12	
10. XII.	4,368.000	95	1,09	13	0,78 mg%
14. XII.	4,352.000	96	1,10	8	
17. XII.	4,408.000	92	1,05	15	
21. XII.	4,504.000	90	1,00	12	
24. XII.	4,488.000	93	1,03	6	
28. XII.	4,504.000	90	1,00	7	
31. XII.	4,648.000	97	1,05	4	

In Fall 6 und 7 ist keinerlei Veränderung zu sehen.

Die Serumbilirubinwerte lagen hoch.

Fall 8

R. C. (Hepatitis epidemica)

Datum	Erythr.	Haemo. in %	F. I.	Retic. in ‰	Bilirubin
28. III.	5,136,000	90	0,88	7	2,55 mg%
31. III.	5,248.000	91	0,87	12	
7. IV.	4,492.000	88	1,00	10	
10. IV.	4,716.000	85	0,90	18	
13. IV.	4,632.000	84	0,91	15	
17. IV.	4,640.000	90	0,97	29	

Fall 9

H. P. (Icterus bei Cholelithiasis)

22. VIII.					9,65 mg%
26. VIII.	5,112.000	110	1,07	13	
29. VIII.	5,788.000	115	1,00	20	
1. IX.	5,028.000	106	1,06	22	8,00 mg%
4. IX.	5,340.000	105	0,99	20	
8. IX.	4,928.000	100	1,03	14	
11. IX.	5,864.000	105	0,90	12	
15 IX.	4,352.000	98	1,13	6	0,56 mg%
18. IX.	5,176.000	103	1,00	14	
23. IX.	4,888.000	105	1,08	8	
10 Tage später (bei normalem Serumbilirubin):					
3. X.	5,144.000	95	0,93	24	
6. X.	5,668.000	107	0,95	26	
20. X.	5,524.000	105	1,00	14	

Fall 10

L. K. (Hepatitis epidemica)

4. IX.					21,3 mg%
9. IX.	4,700.000	90	0,95	24	
12. IX.	4,112.000	90	1,09	28	
14. IX.	3,604.000	85	1,18	30	
16. IX.	3,112.000	82	1,32	27	
19. IX.	3,440.000	80	1,17	28	3,05 mg%
23. IX.	3,160.000	80	1,29	31	
26. IX.	3,868.000	78	1,02	21	
30. IX.	3,400.000	74	1,08	32	

Fall 11

F. R. (Hepatitis epidemica)

Datum	Erythr.	Haemo. in %	F. I.	Retic. in ‰	Bilirubin
21. XI.					3,90 mg%
23. XI.	4,816.000	97	1,01	7	
26. XI.	4,776.000	99	1,03	3	
30. XI.	4,456.000	90	1,01	5	
7. XII.	4,640.000	93	1,01	10	0,5 mg%
10. XII.	5,040.000	102	1,02	17	
14. XII.	4,488.000	90	1,00	10	
17. XII.	3,752.000	83	1,11	16	

Fall 12

A. F. (Hepatitis epidemica)

28. VIII.					4,85 mg%
4. IX.	4,008.000	92	1,10	8	
8. IX.	4,636.000	88	0,95	14	
11. IX.	4,564.000	88	0,97	13	4,53 mg%
15. IX.	4,292.000	86	1,02	19	
18. IX.	4,360.000	90	1,04	17	
23. IX.	4,156.000	90	1,09	15	
29. IX.	4,732.000	91	0,96	13	9,21 mg%
3. X.	4,480.000	90	1,02	12	
6. X.	4,268.000	86	1,02	20	
7. X.					7,80 mg%
		14 Tage später:			
20. X.	4,188.000	83	1,01	25	

In diesen 5 Fällen (8 - 12) war eine Reticulozytose zu beobachten, die besonders einige Zeit nach der Rückkehr des Serumbilirubinwertes zur Norm deutlich wurde.

Bemerkenswert ist es, dass sich bei Fall 10 der den höchsten Serumbilirubinwert aufwies, auch die höchsten Reticulozytenwerte zeigten.

Folgender Fall, der vor der Erkrankung Haemoglobinwerte unter 50% aufwies, zeigte - wohl infolge des erhöhten Serumbilirubins - während der Erkrankung wesentlich höhere Haemoglobinwerte:

Fall 13

M. G. (Icterus bei Cholelithiasis)

Datum	Erythr.	Haemo. in %	F. I.	Retic. in ‰	Bilirubin
21. VIII.	4,980.000	64	0,65	30	10,6 mg%
24. VIII.	4,832.000	65	0,67	19	
27. VIII.	4,088.000	58	0,72	17	
30. VIII.	4,880.000	60	0,62	23	
2. IX.	4,480.000	58	0,65	27	
5. IX.	4,708.000	60	0,63	28	4,80 mg%
9. IX.	4,660.000	58	0,63	30	

Ein weiterer Fall, der bei der Obduktion einen Scirrhus des Pankreaskopfes mit stenosierender Umwachsung des Ductus choledochus ergab, zeigte - wohl auch infolge des ausserordentlich hohen Serumbilirubins - trotz haemorrhagischer Diathese nebst der Reticulozytose hohe Haemoglobinwerte:

Fall 14

K. K. (Stauungsicterus)

3. X.					14,4 mg%
5. X.	4,256.000	90	1,07	9	
8. X.	4,364.000	88	1,02	7	
11. X.	4,076.000	85	1,06	10	
14. X.	3,612.000	83	1,14	8	35,2 mg%
17. X.	3,676.000	90	1,25	12	
21. X.	3,772.000	87	1,10	23	
24. X.	4,200.000	86	1,02	17	
28. X.	4,360.000	86	1,00	14	10,11 mg%
31. X.	4,764.000	98	1,04	12	
4. XI.	4,300.000	98	1,13	34	
11. XI.	4,324.000	88	1,02	21	
14. XI.	3,904.000	91	1,16	19	49 mg%
18. XI.	4,200.000	95	1,13	14	
21. XI.	3,670.000	90	1,23	20	

VIII. Besprechung der Fälle.

Bei Icterus kann nur zu Beginn eine Erythrozytose beobachtet werden, die von kurzer Dauer ist.

Da die Patienten sich aber meistens erst bei bereits abfallendem Icterus in Spitalbehandlung begeben, sind keine deutlichen Erythrozytensteigerungen zu erkennen.

Die Reticulozytenwerte sind schwer zu deuten, da sie keine Parallelität mit den Erythrozytenwerten zeigen. Dies lässt sich aber durch die sehr individuelle Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks erklären und - wie alle Tierversuche und die Beobachtungen am Menschen zeigten - durch die verschiedenartige Reaktion, die je nach der Blutkörperchenzahl des Individuums auftritt. Jedenfalls zeigte sich in neun Fällen eine Reticulozytose, so dass eine vermehrte Knochenmarkstätigkeit bei Icterischen damit wahrscheinlich gemacht ist.

In tabellarischer Uebersicht zeigten die Fälle folgendes Bild:

		Erythrozyten im Verlauf der Krankheit	
		Abnahme	ohne Veränderung
Reticulozyten im Verlauf der Krankheit	Abnahme		Fall 1 (7,95) „ 6 (6,60) „ 7 (5,76)
	ohne Veränderung	Fall 3 (5,15)	Fall 5 (1,16)
	Zunahme	Fall 2 (7,35) „ 4 (14,00) „ 8 (2,55) „ 10 (21,3) „ 11 (3,90) „ 13 (10,6) „ 14 (35,20)	Fall 9 (9,65) „ 12 (9,21)

Zahlen in Klammer = höchster Bilirubinwert.

IX. Zusammenfassung.

1. Es wurden bei 14 Icteruskranken laufend die Erythrozyten- und Reticulozytenwerte ermittelt, wobei im Verlaufe der Krankheit
   in 6 Fällen keine Veränderung
   in 8 Fällen eine Abnahme
   der Erythrozytenzahl festzustellen war.
2. 2 Fälle zeigten normale Reticulozytenwerte, in 3 Fällen nahmen sie eher etwas ab.
3. In 9 Fällen war eine ausgesprochene Reticulozytose vorhanden, welche eine erhöhte Knochenmarkstätigkeit wahrscheinlich macht. In 7 Fällen mit erhöhten Reticulozytenwerten wurde eine Abnahme der Erythrozyten gefunden. Es war demnach ein gesteigerter Blutzerfall mit gleichzeitig vermehrter Erythrozytenbildung vorhanden. Dies erklärt sich so, dass in diesen Fällen bereits die Reizschwelle des Bilirubins für die Neubidung von Erythrozyten überschritten war und die für grössere Bilirubinmengen charakteristische Hemmungswirkung in den Vordergrund trat, wie sie aus Tierversuchen gut bekannt ist.
4. Das Ansteigen des Färbeindex in einigen dieser Fälle spricht dafür, dass die neugebildeten Elemente Makrozyten sind, wie sie bei Leberkrankheiten auftreten.
5. Bei einem Eigenversuch mit 25 mg intravenös injiziertem Bilirubin konnte keine Aenderung der Reticulozytenwerte beobachtet werden, dagegen eine etwa 8 %ige Zunahme der Erythrozyten nach 24 Stunden.

Meinem leider verstorbenen, hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. R. Staehelin, bei dem ich diese Arbeit begonnen habe, möchte ich an dieser Stelle meinen besten Dank ausdrücken, ebenso Herrn Dr. A. Vischer für die Stellung des Themas und ihm sowie Herrn Dr. P. Jucker für die kritische Hilfe.

Einteilung.

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Die Regulation der Erythrozytenzahl . .	6
III.	Resultate der Haemopoetin-Forschung . .	8
IV.	Das Bilirubin als Haemopoetin . . .	10
V.	Die erythropoetische Wirkung des Bilirubins bei Icterus	13
VI.	Diskussion	15
VII.	Eigene Untersuchungen	16
	A) Selbstversuche	16
	B) Untersuchungen an Icterischen . .	17
VIII.	Besprechung der Fälle	23
IX.	Zusammenfassung	25

Literatur.

1. **Bomford, R. R.** Effect of repeated intravenous injections of Bilirubin on erythropoiesis in anaemic dogs. British Medical Journal 26. Oct. 1940, S. 549.

2. **Bonome, A.** Ueber die Veränderungen der haemopoetischen Organe beim Stauungsikterus. Kongressbl. inn. Med. 40, 137, 1926.

3. **Buerker, K.** Blut. Handbuch d. norm. & path. Phyisiol. von Bethe & Bergmann Bd. 1928 Jul. Springer, Berlin.

4. **Czonizer, G. & Molnár, St.** Icterus und Erythrozytenzahl. Zschr. f. ges. exp. Med. 72, 539 1930.

5. **Denecke, G.** Normale und pathologische Physiologie der Erythrozyten. Handbuch der allgem. Haematologie von Hirschfeld & Hittmair, Bd. 1/1, 1932. Urban & Schwarzenberg, Berlin.

6. **Eddy, N. B.** Die innere Sekretion der Milz. Endocrinology 5, 461, 1921.

7. **Eppinger, H.** Pathologie der Wechselbeziehungen zwischen Milz, Leber und Knochenmark. In: Die Erkrankung der Milz. J. Springer 1920

8. **„** Die Leberkrankheiten. J. Springer, Wien 1937.

9. **Fekete, L.** Ueber die Wirkung von Tuschespeicherung auf die Erythrozytenzahl des Kaninchens. Pflügers Arch. 231, 520, 1933.

10. **Fellinger, K.** Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Bilirubins auf die Erythropoese. Zscht. f. exp. Med. 85, 369, 1932.

11. Fischer, E. & Verzár, F.
Ueber die Wirkung von Aminosäuren, anämischen Serum und Leberextrakt auf die rote Blutkörperchenzahl, verglichen mit der Wirkung von Bilirubin.
Ztschr. f. ges. exp. Med. 80, 385, 1932.

12. Giannini, G.
Ueber die Wirkung starker Luftverdünnung auf Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt des Blutes bei normalen u. milzlosen Tieren.
Ztschr. f. exp. Med. 64, 431, 1929.

13. Guenther, H.
Normale und patholog. Morphologie der Erythrozyten.
Handbuch d. allg. Haematologie von Hirschfeld & Hittmair, Bd. 1, 1932.

14. Heilmeyer, L.
Blutkrankheiten.
Handb. d. inneren Medizin von Bergmann & Staehelin,
Bd. II. 1942, Springer-Verlag, Berlin.

15. „
Das Blut.
Lehrbuch d. speziellen patholog. Physiologie.
J. Springer, Berlin, 1940.

16. Hooper, C. W., Robscheit, F. S. & Whipple G. H.
Der Einfluss von Blaud'schen Pillen und Haemoglobin.
Am. J. Physiol. 53, 263, 1920.

17. Kerti, F. & Stengel, F.
Ueber die Einwirkung des Bilirubins auf das Blutbild der weissen Maus.
Ztschr. f. ges. exp. Med. 69, 577, 1930.

18. Kokas, E.
Ueber die hämolytische und hämopoetische Wirkung von Milz- u. Knochenmarksextrakten.
Pflügers Arch. 212, 229, 1926.

19. Leake, C. D. & Leake, E. W.
Die erythropoetische Wirkung der Extrakte aus rotem Knochenmark und Milz.
J. of pharmacol. a. exp. therapeut.
22, 75, 1923.

20. Leake, C. D. & Bacon, F. J.
Vorläufige Notiz über die Eigenschaften eines supponierten erythropoetischen Hormons.
J. of pharmacol a. exp. therapeut.
23, 353, 1924.

21. Ludány, G. v. & Verzár F.
Der Einfluss der Milz auf den Bilirubingehalt des Blutserums.
Biochem. Ztschr. 257, 130, 1933.

22. Mann, F. C., Bollmann, J. L. & Magath, T. B.
Die Bildung von Gallenfarbstoff nach totaler Leberexstirpation.
Am. J. Physiol. 69, 393, 1924.

23. Mann, F. C., Bollmann, J. L. & Magath, T. B.
Die Bildung von Bilirubin nach Leberexstirpation.
Am. J. Physiol. 68, 114, 1924.

24. Mann, F. C. Die extrahepatische Bilirubinbildung.
Erg. d. Physiol. 24, 379, 1925.

25. „ „ „ Bildungsstätte und Quelle des Bilirubins.
Arch. of pathol. a. laborat. med. 2, 516, 1926

26. Miki, T. Einfluss der Gallensäure auf das Blutbild des Kaninchens.
Arb. med. Fak. Okayama, 3, 505, 1933.

27. Morawitz, P. Messung des Blutumsatzes.
Handb. d. norm. u. path. Physiologie von Bethe & Bergmann Bd. VI., 1928.
J. Springer. Berlin.

28. Naegeli, O. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
IV. Aufl., J. Springer, Berlin, 1932.

29. Oyamada & Yamaguchi
Die Beschleunigung der Erythrozytenregeneration durch Galle.
Kongressbl. inn. Med. 81, 133, 1935.

30. Patek, A. J. & Minot, G. R.
Americ. J. med. Sci. 188, 206, 1934.

31. Schernhardt, J. Icterus und Blutkörperchenzahl. Klin. Wschr. 26, 921, 1937.

32. Schilling, V. Physiologie der blutbildenden Organe. Handb. d. norm. & pathol. Physiologie von Bethe & Bergmann, Bd. VI., 1928, J. Springer, Berlin.

33. „ „ Das Blutbild und seine klinische Verwertung. G. Fischer, Jena, 1933.

34. Schittenhelm, A. Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Gewebe. Lehrbuch der inn. Medizin von Bergmann & Staehelin, Berlin 1942, J. Springer.

35. Seyderhelm, R. & Grebe Vitamine und Blut. (Ein Beitrag zur klinischen Bedeutung der Reticulozyten) 1935.

36. Seyderhelm, R. & Tamman, H. Bedeutung der Galle für die Blutmauserung. Klin. Wschr. VI I, 1177, 1927.

37. Uno, S. Ueber den Einfluss der Gallenbestandteile auf die Reticulozyten. Fol. endocrin. jap. 9, H. 11, dtsch. Zusammenf. 108, 1934

38. Verzár, F. Die Rolle des Bilirubins bei der Regulation der roten Blutkörperchenzahl. Ztschr. f. exp. Med 68, 475, 1929.

39. Verzár, F. & Kokas, E. Die Funktion des hämatopoetischen Apparates bei Avitaminosen, besonders beim experimentellen Skorbut. (Innere Sekretion und Avitaminose). Pflügers Arch. 206, 688, 1924. s. auch Kokas, E. ebd. 212, 229, 1926.

40. Verzár, F., Arvay, A. & Scholderer, H. Serum-Bilirubin und Erythropoese im Hochgebirge. Biochem. Ztschr. 257, 113, 1933.

41. Verzár, F. & Zih, A.
Die hämopoetische Wirkung von Bilirubin und anderen Hämoglobinderivaten.
Biochem. Ztschr, 205, 388, 1929.

42. Verzár, F. & Zih, A.
Bilirubin als ein mögliches hämopoetisches Hormon.
Klin. Wschr. VII I, 1031, 1928.

43. Vischer, A. Die Wirkung vorübergehender Gallenstauung auf den Bilirubingehalt des Kaninchenserums und der Einfluss desselben auf die Erythrozytenzahl.
Biochem. Ztschr. 268, 116, 1933.

44. Whipple, G. H. & Robscheit, F. S.
Der Einfluss von Eisen und Arsen auf posthämorrhagische Anämie.
Arch. of. internal. m. d. Bd. 27, 591, 1921.

45. Whipple, G. H. & Robscheit-Robbins, F. S.
Blood regeneration in severe anemia.
Am. J. Physiol. 72, 395, 1925.

46. Whipple, G. H. & Robscheit-Robbins, F. S.
Muskelhämoglobin als Quelle des Gallenfarbstoffes.
Am. J. Physiol. 78, 675, 1926.

47. Zih, A. Die Wirkung der Milzhormone im Serum anämisierter Tiere.
Endocrinologie 1, 83, 1928.

48. „ „ Die hämopoetische Wirkung des Bilirubins.
Klin. Wschr. VII I, 1155, 1928.

49. „ „ Die hämopoetische Wirkung von verfütterter Milz.
Pflügers Arch. 218, 736, 1928.

50. „ „ Untersuchungen über die Natur des wirksamen Stoffes des Carnotserums.
Magy. orv. Arch. 30, 171, 1929.

51, „ „ Ueber die Natur der Blutkörperchenzahl beeinflussenden Substanzen im Serum anämisierter Tiere.
Endokrinol. 3, 81, 1929,

52. Zih, A. Endokrinol. 3, 51, 1929.

53. „ „ Ueber die hämopoetische Wirkung verschiedener Organe.
Biochem. Ztschr. 205, 402, 1929.

54. „ „ Untersuchungen über den auf die Blutbildung wirksamen Stoff des anämischen Serums.
Pflügers. Arch. 225, 613, 1930.

55. „ „ Einfluss des Chlorophyllgehaltes von Futter auf die Blutkörperchenbildung.
Pflügers Arch. 225, 728, 1930.

56. „ „ Die erythropoetische Wirkung des Chlorophylls und des grünen Futters auf Ratten.
Pflügers Arch. 231, 510, 1933.

57. „ „ Ueber die Wirkung von Fleisch- und Haemoglobingehalt der Nahrung auf die Erythrozytenzahl von Ratten.
Pflügers Arch. 231, 514, 1933.

58. „ „ Die Wirkung von künstlicher Gallenstauung auf die Erythrozytenzahl.
Pflügers Arch. 231, 502, 1933.

59. „ „ Die erythropoetische Wirkung des Bilirubins bei Gallenblasenfistelanämie der Hunde.
Ztschr. f. exp. Med. 99, 657, 1936.

60. „ „ Ueber den Einfluss der Milz- und Leberfütterung auf die Blutkörperchenzahl bei Gallenblasenfistelanämie bei Hunden.
Ztschr. f. exp. Med. 104, 672, 1939.

61. „ „ Ueber die erythropoetische Wirkung des Bilirubins beim anämischen Menschen.
Ztschr. f. exp. Med. 106, 136, 1939.

62. „ „ Die Wirkung des hämolysierten Blutes auf die Regeneration.
Fol. hämatolog. 63, 361, 1940.